

MATHIAS BÄHR

Neurodegeneration – Neuroprotektion
Molekulare Mechanismen und experimentelle Therapiestrategien

(vorgetragen in der Plenarsitzung am 23. Mai 2008)



Mathias Bähr, Professor für Neurologie, Leiter der Abteilung Neurologie – Bereich Humanmedizin der Georg-August-Universität Göttingen, O. Mitglied der Göttinger Akademie seit 2008

Die circa 10^{11} Nervenzellen im menschlichen Gehirn bilden mit ihren etwa 10^{14} synaptischen Verbindungen ein extrem komplexes Netz. Anhand von Studien an Invertebraten und niedrigen Säugern, aber auch durch den Einsatz von Mausgenetik hat sich in den vergangenen Jahren unser Verständnis der zellulären und molekularen Grundlagen der Verknüpfung und der Elimination dieser Verbindungen während der Entwicklung enorm erweitert. Allerdings verstehen wir nur in Ansätzen, wie das dann etablierte Netz über Jahre und Jahrzehnte funktionsfähig erhalten werden kann. Speziell ist die Frage unbeantwortet, was es Nervenzellen ermöglicht, im besten Falle mehr als 100 Jahre alt zu werden, ohne sich zu erneuern. Im Gegensatz zu vielen anderen Organen des menschlichen Körpers sind nämlich Gehirn und Rückenmark (das zentrale Nervensystem, kurz ZNS) nur sehr eingeschränkt regenerationsfähig, da

Nervenzellen sich bis auf wenige Ausnahmen nach der Geburt nicht mehr teilen können. Nervenzellen, die durch Alter oder Krankheit verlorengehen, können deshalb nicht ersetzt werden. Auch die Nervenzellfortsätze (Axone) im Gehirn und im Rückenmark sind nach Durchtrennung nicht mehr wachstumsfähig, weshalb es nach Schädigungen von Nervenbahnen in der Regel zu Funktionsverlusten kommt, wie beispielsweise einer Lähmung, einer Wahrnehmungs- oder Gedächtnisstörung.

Sowohl bei neurodegenerativen Erkrankungen, darunter Morbus Alzheimer oder Morbus Parkinson, aber auch bei Durchblutungsstörungen des Gehirns (Schlaganfall), entzündlichen Erkrankungen (Multiple Sklerose, bakterielle Meningitis) oder Verletzungen (Schädel-Hirn- oder Rückenmarkstraumen) kommt es häufig zu einer Schädigung der Axone und im Verlauf der Erkrankung meist auch zu einem Verlust von Nervenzellen.

Meine Arbeitsgruppe untersucht in verschiedenen Kooperationen, z. B. im Rahmen des DFG- Forschungszentrums „Molekularphysiologie des Gehirns“ (CMPB), in einer Reihe von Forschungsprojekten die zellulären und molekularen Grundlagen des Nervenzelltodes. Ziel ist es, auf der Basis eines besseren Verständnisses der zellulären und molekularen Grundlagen des Absterbens von Nervenzellen neue therapeutische Strategien zu entwickeln. Außerdem beschäftigt uns die Frage, ob sich adulte Nervenzellen nach einer Verletzung wieder regenerieren können. Dazu werden verschiedene Modellsysteme bei Tieren, vor allem bei Mäusen und Ratten, eingesetzt, die menschliche Erkrankungen des ZNS nachahmen. Wir untersuchen in diesen Modellen systematisch, wie, wann und warum es zum Absterben von Nervenzellen unter den jeweiligen Bedingungen kommt. Anschließend testen wir neue, experimentelle Therapiestrategien die den Nervenzelltod verhindern und die Regeneration fördern sollen.

Als Beispiel für eine menschliche Erkrankung, anhand derer wir Mechanismen des Nervenzelltodes exemplarisch untersuchen und versuchen, neue Behandlungsstrategien zu entwickeln, habe ich den M. Parkinson gewählt. Bei dieser Erkrankung kommt es zu einem vorzeitigen Absterben von Nervenzellen u.a. im Mittelhirn, die den Überträgerbotenstoff (Neurotransmitter) Dopamin benutzen. Ein wichtiges Charakteristikum der Erkrankung sind Proteinaggregate in den betroffenen Nervenzellen, die nach ihrem Erstbeschreiber als Lewi-Körper (Lewy-bodies) bezeichnet werden. In diesen Aggregaten findet sich u.a. ein Protein mit dem Namen α -Synuklein, das auch bei genetisch bedingten Parkinson-Syndromen mutiert sein kann, was einen Hinweis auf eine pathogenetische Beziehung zwischen dem Stoffwechsel dieses Proteins und der Nervenzelldegeneration liefert. Nach unserer Arbeitshypothese kommt es durch vermehrte Proteinaggregation, speziell durch toxische Intermediärprodukte (ungefaltete Monomere und Oligomere) zu zellulärer Dysfunktion und im Verlauf zum Zelltod. Wir analysieren diese Vorgänge mit modernen Mikroskopie- und Bildgebungstechniken wie z. B. der FRET- oder der FLIM-Technik, die Protein-Proteininteraktionen in lebenden Zellen darstellen kann. Mit Hilfe dieser innovativen Techniken können wir nicht nur die Aggregation, sondern auch schützende Mechanismen untersuchen, z. B. durch Faktoren,

die eine korrekte „Rückfaltung“ fehlgefalteter Proteine ermöglichen (sogenannte Hitze-Schock-Proteine oder ähnliche Moleküle). Dies ist dann schon der erste Schritt auf dem Weg zur Entwicklung potentiell protektiver Therapien, die zum Ziel haben, z. B. solche schützenden Faktoren spezifisch in den betroffenen Nervenzellen zu exprimieren. Um das zu erreichen, entwickeln und verwenden wir u.a. genetisch modifizierte Viren (z. B. adenoassoziierte- oder Lenti-Viren), die nach lokaler stereotaktischer Applikation im ZNS eine zelltypspezifische Expression dieser Schutzfaktoren ermöglichen. In Tiermodellen der Parkinsonschen Erkrankung ist es uns bereits gelungen, mit Hilfe dieser Technik die betroffenen dopaminergen Nervenzellen vor dem Zelltod zu schützen. Mittelfristiges Ziel ist es nun, in Kooperation mit anderen Forschern in Europa und mit Biotech-Firmen diese Technologie weiterzuentwickeln, um in den nächsten Jahren damit auch erste Studien an Primaten und schließlich auch am Menschen durchführen zu können. Parallel dazu verfolgen wir u.a. die Entwicklung alternativer pharmakologischer Verfahren zur Neuroprotektion, z. B. durch die Anwendung neurotropher Zytokine wie z. B. G-CSF, die bereits für die Anwendung beim Menschen für andere, meist hämatologisch-onkologische Indikationsbereiche zugelassen sind.